

PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07D 263/24, A61K 31/42</b>		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 97/15561</b> (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>1. Mai 1997 (01.05.97)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/DE96/00259</b> (22) Internationales Anmeldedatum: <b>9. Februar 1996 (09.02.96)</b>		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, SK, TR, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(30) Prioritätsdaten: 195 40 475.0 20. Oktober 1995 (20.10.95) DE			
(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).			
(72) Erfinder: LAURENT, Henry; Glambecker Weg 21, D-13467 Berlin (DE). OTTOW, Eckhard; Moltkestrasse 48, D-12248 Berlin (DE). KIRSCH, Gerald; Luciusstrasse 6B, D-14199 Berlin (DE). WACHTEL, Helmut; Suarezstrasse 72, D-14057 Berlin (DE). SCHNEIDER, Herbert; Duisburger Strasse 20, D-10707 Berlin (DE). FAULDS, Daryl; 136 Reed Boulevard, Mill Valley, CA 94941 (US). DINTER, Harald; 80 De La Guerra, San Rafael, CA 94903 (US).			
(54) Title: CHIRAL METHYL PHENYL OXAZOLIDINONES			
(54) Bezeichnung: CHIRALE METHYLPHENYLOXAZOLIDINONE			
(57) Abstract			
The invention relates to (R)-(-)-methyl phenyl oxazolidinone derivatives of formula (I), and the preparation and use thereof in drugs, formula in which R is a hydrocarbon radical with up to 5 C-atoms.			
(57) Zusammenfassung			
(R)-(-)-Methylphenyloxazolidinon-Derivate der Formel (I), deren Herstellung und Verwendung in Arzneimitteln werden beschrieben, worin R einen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 5 C-Atomen bedeutet.			

#### **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LJ	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

### Chirale Methylphenyloxazolidinone

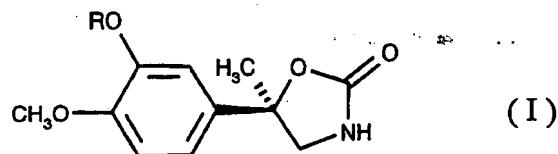
Die Erfindung betrifft (*R*)-(-)-Methylphenyloxazolidinon-Derivate, das Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel.

Aus dem US-Patent 4.186.129 ist bekannt, daß Phenylloxazolidinon-Derivate phosphodiesterasehemmende Eigenschaften besitzen und darüberhinaus zentraldepressiv, antidopaminerg, antinoziceptiv und antikonvulsiv wirken. Ferner wird in EP-0198919 beschrieben, daß Phenylloxazolidinone bei topischer Applikation antiinflammatorische Eigenschaften besitzen und in EP-0270482 wird die gute neuropsychotrope Wirksamkeit von Phenylloxazolidinonen offenbart.

In diesen Publikationen wird nur erwähnt, daß die Auftrennung des Racemats in die Antipoden mit den üblichen Methoden erfolgen kann, ohne daß die Enantiomeren dargestellt und deren pharmakologische Aktivität untersucht bzw. die Reinheit der erhaltenen Verbindungen festgestellt wurde. Um die Nebenwirkungen von Arzneimitteln herabzusetzen, ist es wünschenswert, eine einheitliche Wirksubstanz zu verabreichen, die in geringen Dosierungen angewendet werden kann.

Es wurde nun gefunden, daß R-konfigurierte Methylphenyloxazolidinon-Derivate besonders wirksam sind und zur Verwendung als Arzneimittel besser geeignet sind als das Racemat.

Die Erfindung betrifft (*R*)-(-)-Methylphenyloxazolidinone der Formel I,



worin

R einen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 5 C-Atomen bedeutet.

Als Kohlenwasserstoffrest sei beispielsweise Ethyl, Propyl, Isobutyl, Isobutetyl, Butyl, Cyclobutyl und Cyclopentyl genannt.

Die Verbindungen der Formel I inhibieren auch die TNF-Produktion und sind daher zur Behandlung von Krankheiten geeignet, die über die Aktivierung von TNF vermittelt werden.

Unter Krankheiten, die durch TNF vermittelt werden, sind sowohl Krankheiten zu verstehen, die durch Produktion von TNF ausgelöst werden wie auch Krankheiten, bei denen durch TNF andere Cytokine wie beispielsweise IL-1 oder IL-6 beeinflußt werden.

Unter TNF ist sowohl TNF- $\alpha$  als auch TNF- $\beta$  zu verstehen, die beide durch die Verbindungen der Formel I antagonisiert werden. Bevorzugt wird TNF- $\alpha$  inhibiert.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich daher zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates, das zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen in Lebewesen verwendet wird, die durch Stimulation von TNF ausgelöst werden. Als Erkrankungen, die durch excessive oder unregulierte TNF-Stimulation beeinflußt werden sind beispielsweise allergische und inflammatorische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, pulmonare Erkrankungen, infektiöse Erkrankungen und Knochenresorptionserkrankungen bekannt wie Rheumatoide Arthritis, Rheumatoide Spondylitis, Osteoarthritis, Gicht, Sepsis, septischer Schock, Endotoxin-Schock, Gramnegative Sepsis, Toxisches Schocksyndrom, ARDS (Akutes Atemnotsyndrom), Pulmonare Sarkoidose, Asthma, Silikose, Kachexie, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Osteoporose, Organschädigung nach Reperfusion, inflammatorische Erkrankungen des ZNS wie Cerebrale Malaria, Multiple Sklerose, Panencephalitis, Infektionserkrankungen wie AIDS, Rinderwahnsinn, inflammatorische Erkrankungen der Haut wie Urticaria, Psoriasis, Atopische Dermatitis, Kontaktdermatitis, Lupus Erythematosus sowie Diabetes Insipidus, Neuroprotection z. B. bei Morbus Parkinson, Demenz beispielsweise nach Multiinfarkten und Schlaganfall.

Die Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I in den genannten Indikationen kann durch entsprechende übliche pharmakologische Teste gezeigt werden.

Die neuen (R)-(-)-Methylphenyloxazolidinone können aus dem Racemat durch Chromatographie an chiralen Säulen oder über Diastereomeren mit optisch aktiven Hilfsstoffen erhalten werden. Als optisch aktiver Hilfsstoff ist beispielsweise (R)-1-(1-Naphthyl)-ethylisocyanat geeignet, das die Herstellung der optisch aktiven Verbindung auf einfacherem Weg in guten Ausbeuten und hoher Reinheit ermöglicht. Die Umsetzung wird in inerten Lösungsmitteln wie Toluol, Benzol u. a. oder deren Gemischen in Gegenwart einer organischen Base, beispielsweise einem tertiären Amin wie Triethylamin bei erhöhter Temperatur bzw. Siedetemperatur des Reaktionsgemisches vorgenommen. Das erhaltene Gemisch der diastereomeren Allophanate wird durch Chromatographie an Silicagel quantitativ in die Komponenten aufgetrennt. Die separierten diastereomeren Allophanate werden anschließend durch Behandlung mit Basen beispielsweise mit Alkalialkoholaten in polaren Lösungsmitteln in die optisch aktiven

Methylphenyloxazolidinone aufgespalten. Als polare Lösungsmittel sind beispielsweise cyclische und acyclische Ether wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether geeignet. Zweckmäßigerweise wird die Umsetzung unter Inertgas durchgeführt.

Die Erfindung umfaßt auch das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I dadurch, daß man deren Racemat mit einem optisch aktiven Hilfsstoff in das Diastereomerengemisch überführt und anschließend den optisch aktiven Hilfsstoff abtrennt oder deren Racemat an chiralen Säulen chromatographiert. Die Herstellung der Verbindungen der Formel I kann auch durch Trennung von (R,S)-5-(3-Benzylxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon beispielsweise durch Chromatographie und anschließender Abspaltung der Benzylgruppe und Veretherung erfolgen. Die Abspaltung der Benzylgruppe erfolgt beispielsweise durch Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators wie beispielsweise Palladium auf einem geeigneten Träger in inerten Lösungsmitteln wie Ethylacetat. Die anschließende Veretherung des Hydroxyderivates erfolgt in Gegenwart von Basen mit einem reaktiven Derivat wie Halogenid, Tosylat oder Mesylat in polaren Lösungsmitteln wie Dimethylformamid oder Alkoholen bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels. Als Basen sind z. B. Alkaliverbindungen wie Natrium- oder Kaliumhydroxide, -carbonate, -alkoholate oder -hydride geeignet.

Enthält der Substituent R eine Doppelbindung, so kann diese in üblicher Weise zum entsprechenden Alkylderivat reduziert werden. Beispielsweise kann die Reduktion katalytisch mit Palladium/Kohle in einem inerten Lösungsmittel bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Verfahren ermöglichen die Herstellung der Verbindungen der Formel I in 99%iger Reinheit.

Am Beispiel von 5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon (Verbindung 1) kann gezeigt werden, daß die optisch aktive (R)-(-)-Verbindung überraschenderweise die wirksame Verbindung darstellt.

Die verbesserte Wirksamkeit der neuen chiralen Methylphenyloxazolidinon-Derivate im Vergleich mit dem Racemat kann anhand der für Phosphodiesterase Typ IV (PDE IV)-Inhibitoren charakteristischen Head twitch- und Grooming-Reaktion an Ratten gezeigt werden. Das Racemat und die entsprechenden Enantiomeren wurden männlichen Wistar-Ratten intraperitoneal (i. p.) verabreicht und das Auftreten von Head twitches und Grooming während der 15. – 75. Minute nach Injektion durch Beobachtung erfaßt. Wie

aus der Tabelle 1 ersichtlich ist, erwies sich das (S)-(+)-Enantiomer gegenüber dem Racemat als 4fach (Head twitches) bzw. 60fach (Grooming) schwächer wirksam, während das (R)-(-)-Enantiomer 4fach stärker (Head twitches) bzw. gleich wirksam (Grooming) im Vergleich zum Racemat war.

**Tabelle 1**

Verbindung	Head twitch-Test MED i. p. [mg/kg]	Grooming MED i. p. [mg/kg]
(R)-(-)-1	0.39	0.1
(R,S)-1	1.56	0.1
(S)-(+)-1	6.25	6.25

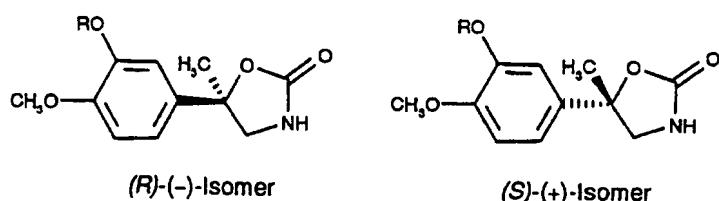
**MED:** Minimale effektive Dosis, d. h. die niedrigste Dosis, welche einen statistisch signifikanten Effekt bewirkt.

Die Wirkung der Enantiomeren auf das Zentralnervensystem wurde durch Untersuchung des Verdrängungsvermögens von radioaktiv markiertem Rolipram von Hirnhomogenaten *in vitro* untersucht (Eur. J. Pharmacol., Vol. 127, 105-115 (1986)). Die  $IC_{50}$ -Werte (diejenige Konzentration, bei der 50 % Hemmwirkung eintritt) wurden in die Inhibitionskonstante  $K_i$  umgewandelt, die nach folgender Formel berechnet wird:

$$K_i = IC_{50} / [1 + (L/K_D)],$$

worin  $L$  die Konzentration des radioaktiven Tracers und  $K_D$  die Dissoziationskonstante der  $^3\text{H}$ -Ranoliprambindung, die getrennt ermittelt wird, bedeutet

Tabelle 2.



R	Racemat K <sub>i</sub> [nM]	(R)-(-)-Isomer K <sub>i</sub> [nM]	(S)-(+)-Isomer K <sub>i</sub> [nM]
Ethyl-	0.68	0.33	20
Propyl-	0.61	0.24	16
Cyclopentyl-	0.57	0.34	3.0

Makrophagen und Mikrogliazellen, welche Makrophagenfunktionen im Gehirn ausüben, vermitteilen die Freisetzung von TNF- $\alpha$  während experimenteller allergischer Encephalomyelitis (EAE). Werden Makrophagen stimuliert beispielsweise durch Lipopolysaccharid (LPS), erfolgt eine Sekretion von TNF- $\alpha$  in vitro und in vivo innerhalb von Stunden.

Eine murine Makrophagen Zell-Linie (RAW 264) wurde 30 Minuten preinkubiert in Gegenwart und in Abwesenheit von verschiedenen Konzentrationen von PDE-IV-Inhibitoren und anschließend mit LPS (10 ng/ml) stimuliert. 18 Stunden nach Stimulation wurde das Kulturmedium entfernt und die TNF- $\alpha$ -Freisetzung mit einem spezifischen Elisa-Test gemessen.

Der Test ist von verschiedenen Firmen erhältlich, unter anderem von der Firma British Biotechnology, Genzyme, und wird durchgeführt, wie es vom Hersteller beschrieben wird.

Die verbesserte TNF-Inhibition der neuen chiralen Methylphenyloxazolidinonderivate im Vergleich mit dem Razemat zeigt am Beispiel von 5-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon (Verbindung 2) die Tabelle 3:

Tabelle 3

Verbindung	IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]
(RS)-2	0.50
(R)-(-)-2	0.25
(S)-(+)-2	2.50

Der Tabelle ist zu entnehmen, daß das (-)-Enantiomer doppelt so wirksam ist wie das Razemat und 10fach stärker wirksam als das (+)-Enantiomer.

Da die neuen Verbindungen der Formel I sich nicht nur durch gesteigerte Wirksamkeit auszeichnen, sondern auch durch geringe Nebenwirkungen und verminderte Toxizität, ist die Verwendung von optisch aktiven (R)-(-)-Methylphenyloxazolidinonen zur Herstellung von Arzneimitteln besonders günstig.

Die Mittel werden nach üblichen Verfahren hergestellt, indem man den Wirkstoff mit geeigneten Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen in die Form eines pharmazeutischen Präparates bringt, das für die enterale oder parenterale Applikation geeignet ist. Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Die Applikation kann oral oder sublingual als Feststoff in Form von

Kapseln oder Tabletten oder als Flüssigkeit in Form von Lösungen, Suspensionen, Elixieren, Aerosolen oder Emulsionen oder rektal in Form von Suppositorien oder in Form von gegebenenfalls auch subcutan intramuskulär oder intravenös anwendbaren Injektionslösungen oder topisch oder intrathekal erfolgen. Als Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung sind die dem Fachmann bekannten inerten organischen und anorganischen Trägermaterialien geeignet wie z. B. Wasser, Gelantine, Gummimi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. Gegebenenfalls können darüber hinaus Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel, Emulgatoren oder Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer enthalten sein.

Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z. B. als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, z. B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen.

Als Trägersysteme können auch grenzflächennahe Hilfsstoffe wie Salze, Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide und deren Mischungen sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie z. B. Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie z. B. als Saft, dem gegebenenfalls Süßstoff beigefügt wird.

Die Verbindungen der Formel I werden in Dosierungen angewendet, die ausreichend sind, die TNF-Produktion auf normale oder geringere Werte herabzusetzen.

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0.1 – 25 mg, bevorzugt 0.5 – 5 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in zwei oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese aus den genannten Publikationen bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

Die nachfolgenden Beispiele sollen das erfundungsgemäße Verfahren erläutern.

**Ausgangsverbindungen:****(R,S)-2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-1-propylamin**

16.9 g 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-acetophenon werden unter Erwärmen in 12.5 ml Trimethylsilylcyanid gelöst. Nach Zugabe von 700 mg Zinkiodid tritt eine starke Wärmetönung auf; danach wird auf 20 °C abgekühlt und 30 Minuten unter Stickstoff gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 100 ml Tetrahydrofuran versetzt und innerhalb von 20 Minuten in eine Lösung von 4.4 g Lithiumalanat in 100 ml Tetrahydrofuran getropft. Nach weiteren 30 Minuten werden 100 ml einer gesättigten Kaliumnatriumtartrat-Lösung vorsichtig hinzugegeben. Es bildet sich eine breiartige Masse, von der sich die Tetrahydrofuranphase abdekantieren lässt. Der breiige Rückstand wird siebenmal mit je 100 ml Diethylether extrahiert, die Extrakte werden zusammen mit der Tetrahydrofuranphase im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 300 ml Ethylacetat gelöst und dreimal mit je 50 ml 2 N Chlorwasserstoffsäure ausgezogen. Die vereinigten sauren Extrakte werden mit 4 N Natronlauge auf pH 13 eingestellt und sechsmal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die Etherauszüge werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält als Rückstand 16.4 g (R,S)-2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-1-propylamin mit einem Schmelzpunkt von 82 °C.

**(R,S)-5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon**

Eine Lösung von 16.4 g (R,S)-2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-1-propylamin in 150 ml Tetrahydrofuran wird mit 10.2 g N,N'-Carbonyldiimidazol versetzt und 3 Stunden beim Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand wird in 500 ml Ethylacetat gelöst und die Lösung zweimal mit je 50 ml 2 N Chlorwasserstoffsäure und anschließend mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Als Rückstand erhält man 17.7 g (R,S)-5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon. Schmelzpunkt 83.5 °C.

**(R,S)-2-(4-Methoxy-3-propoxyphenyl)-2-hydroxy-1-propylamin**

Eine Mischung von 30 g 4-Methoxy-3-propoxy-acetophenon und 25 ml Trimethylsilylcyanid wird mit 1.4 g Zinkiodid versetzt und 4 Stunden auf 110 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 200 ml Tetrahydrofuran verdünnt, tropfenweise mit einer Suspension von 8.0 g Lithiumalanat in 200 ml Tetrahydrofuran versetzt und eine Stunde zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 4 °C wird mit 750 ml Diethylether

verdünnt und die Mischung anschließend über einen Zeitraum von 45 Minuten vorsichtig mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung bis zum Abscheiden von festem Aluminiumhydroxid versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und das zurückbleibende anorganische Material mit 1000 ml Diethylether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und viermal mit je 80 ml wässriger 2 N Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Die vereinigten sauren wässrigen Phasen werden mit wässriger 5 N Natriumhydroxidlösung auf pH 10 gebracht und nach Sättigung mit Natriumchlorid wiederholt mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält als Rückstand 25.0 g (R,S)-2-(4-Methoxy-3-propoxypyphenyl)-2-hydroxy-1-propylamin mit einem Schmelzpunkt von 90 °C.

#### **(R,S)-5-(4-Methoxy-3-propoxypyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon**

Eine Lösung von 24.0 g (R,S)-2-(4-Methoxy-3-propoxypyphenyl)-2-hydroxy-1-propylamin in 260 ml Tetrahydrofuran wird unter Eiskühlung mit 19.4 g N,N'-Carbonyldiimidazol versetzt und anschließend 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum verdampft, der Rückstand wird in 300 ml Ethylacetat gelöst und die Lösung dreimal mit je 50 ml wässriger 1 N Chlorwasserstoffsäure gewaschen. Anschließend wird die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat- sowie mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand von 28 g wird durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule, mit einem Hexan-Ethylacetat-Gemisch als Eluant, gereinigt. Es resultieren 24.5 g (R,S)-5-(4-Methoxy-3-propoxypyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon. Schmelzpunkt 71 °C.

#### **(R,S)-2-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-1-propylamin**

Eine Mischung von 28 g 3-Ethoxy-4-methoxy-acetophenon und 25 ml Trimethylsilylcyanid wird mit 1.4 g Zinkiodid versetzt und 4 Stunden auf 100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 200 ml Tetrahydrofuran verdünnt, tropfenweise mit einer Suspension von 8.0 g Lithiumalanat in 200 ml Tetrahydrofuran versetzt und eine Stunde zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 4 °C wird mit 750 ml Diethylether verdünnt und die Mischung anschließend über einen Zeitraum von 45 Minuten vorsichtig mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung bis zum Abscheiden von Aluminiumhydroxid versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und das zurückbleibende anorganische Material mit 1000 ml Diethylether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen

und viermal mit je 80 ml wässriger 2 N Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Die vereinigten sauren wässrigen Phasen werden mit wässriger 5 N Natriumhydroxidlösung auf pH 10 gebracht und nach Sättigung mit Natriumchlorid wiederholt mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält als Rückstand 26.1 g (R,S)-2-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-1-propylamin mit einem Schmelzpunkt von 88 °C.

#### (R,S)-5-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon

Eine Lösung von 11.2 g (R,S)-2-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-1-propylamin in 130 ml Tetrahydrofuran wird unter Eiskühlung mit 9.7 g N,N'-Carbonyldiimidazol versetzt und anschließend 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum verdampft, der Rückstand wird in 200 ml Ethylacetat gelöst und die Lösung zweimal mit je 50 ml wässriger 1 N Chlorwasserstoffsäure gewaschen. Anschließend wird die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand von 12 g wird durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule, mit einem Hexan-Ethylacetat-Gemisch als Eluant, gereinigt. Es resultieren 9.6 g (R,S)-5-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon. Schmelzpunkt 102 °C.

#### Beispiel 1

##### Darstellung und Trennung der diastereomeren Allophanate

17.7 g (R,S)-5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon werden in 240 ml Toluol gelöst. Nach Zugabe von 9 ml Triethylamin und 12.8 g (R)-1-(1-Naphthyl)-ethylisocyanat wird die Reaktionslösung 17 Stunden unter Stickstoff zum Sieden erhitzt und anschließend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand von 31.1. g wird an einer Silicagelsäule (Kromasil, 10 µm) mit einem Hexan-Diethylether-Gemisch (6:4) chromatographiert. Es werden 11.5 g N-[(R)-1-(1-Naphthyl)ethyl]-(R)-5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon-3-carbonsäureamid, Schmelzpunkt 124 °C,  $[\alpha]_D = -8^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>), sowie 13.5 g N-[(R)-1-(1-Naphthyl)ethyl]-(S)-5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon-3-carbonsäureamid, ölig,  $[\alpha]_D = -41^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>), eluiert.

**(R)-(-)-5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon**

Eine Lösung von 11.0 g N-[*(R)*-1-(1-Naphthyl)ethyl]-*(R)*-5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon-3-carbonsäureamid in 230 ml Tetrahydrofuran wird unter Eiskühlung und in einer Stickstoffatmosphäre mit 2.3 g Kaliummethyлат versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 700 ml Ethylacetat wird zweimal mit je 50 ml 2 N Chlorwasserstoffsäure und anschließend mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt von 12.3 g wird an einer Silicagelsäule (Kromasil, 10  $\mu\text{m}$ ) mit einem Ethylacetat-Hexan-Gemisch (3:7) chromatographiert. Es werden 6.68 g eluiert und aus Hexan-Dichlormethan umkristallisiert. Ausbeute: 6.23 g *(R)*-(-)-5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon. Schmelzpunkt 84 °C.  $[\alpha]_D = -41^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

**(S)-(+)-5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon**

Eine Lösung von 490 mg N-[*(R)*-1-(1-Naphthyl)ethyl]-*(S)*-5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon-3-carbonsäureamid in 10 ml Tetrahydrofuran wird in einer Stickstoffatmosphäre mit 90 mg Kaliummethyлат versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 50 ml Ethylacetat wird zweimal mit je 10 ml 2 N Chlorwasserstoffsäure und anschließend mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt von 470 mg wird an einer Silicagelsäule (Kromasil, 10  $\mu\text{m}$ ) mit einem Ethylacetat-Hexan-Gemisch (3:7) chromatographiert. Es werden 260 mg kristallines *(S)*-(+)-5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon eluiert. Schmelzpunkt 80 °C.  $[\alpha]_D = +38^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

**Beispiel 2****Darstellung und Trennung der diastereomeren Allophanate**

14.6 g *(R,S)*-5-(4-Methoxy-3-propoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon werden in 200 ml Toluol gelöst. Nach Zugabe von 7.7 ml Triethylamin und 10.0 g *(R)*-1-(1-Naphthyl)-ethylisocyanat wird die Reaktionslösung 16 Stunden unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Ethylacetat gelöst, feste Bestandteile werden abfiltriert und die Lösung im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird an einer Silicagelsäule (Kromasil, 10  $\mu\text{m}$ ) mit einem Ethylacetat-Hexan-Gemisch (3:7) chromatographiert. Es werden 10.9 g eluiert. Nach Rekristallisieren aus Ethylacetat-Hexan erhält man 7.0 g N-[*(R)*-1-(1-Naphthyl)ethyl]-*(R)*-

5-(4-Methoxy-3-propoxypyhenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon-3-carbonsäureamid. Schmelzpunkt 106 °C.  $[\alpha]_D = -9^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>). Weiterhin werden 12.4 g N-[(R)-1-(1-Naphthyl)ethyl]-*(S)*-5-(4-Methoxy-3-propoxypyhenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon-3-carbonsäureamid als Öl eluiert.  $[\alpha]_D = -43^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

#### **(R)-(-)-5-(4-Methoxy-3-propoxypyhenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon**

Unter Eiskühlung wird eine Lösung von 10.0 g N-[(R)-1-(1-Naphthyl)ethyl]-*(R)*-5-(4-Methoxy-3-propoxypyhenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon-3-carbonsäureamid in 200 ml Tetrahydrofuran mit 2.3 g Kaliummethylyat versetzt und anschließend bei Raumtemperatur 1.5 Stunden gerührt. Nach Zugabe von 400 ml Ethylacetat wird zweimal mit je 50 ml 2 N Chlorwasserstoffsäure und anschließend mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt von 8.3 g wird mit einer Mischung aus Ethylacetat und Hexan als Eluant an einer Silicagelsäule chromatographiert. Man erhält 5.3 g *(R)*-(-)-5-(4-Methoxy-3-propoxypyhenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon, das aus einem Ethylacetat-Hexan-Gemisch umkristallisiert wird. Ausbeute: 4.5 g. Schmelzpunkt 93 °C.  $[\alpha]_D = -48^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

#### **(S)-(+)-5-(4-Methoxy-3-propoxypyhenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon**

Unter Eiskühlung wird eine Lösung von 13.8 g N-[(R)-1-(1-Naphthyl)ethyl]-*(S)*-5-(4-Methoxy-3-propoxypyhenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon-3-carbonsäureamid in 200 ml Tetrahydrofuran mit 4.8 g Kaliummethylyat versetzt und anschließend bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Nach Zugabe von 400 ml Ethylacetat wird zweimal mit je 50 ml 2 N Chlorwasserstoffsäure und anschließend mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt von 16.5 g wird mit einer Mischung aus Ethylacetat und Hexan als Eluant an einer Silicagelsäule chromatographiert. Man erhält 8.3 g *(S)*-(+)-5-(4-Methoxy-3-propoxypyhenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon. Nach Kristallisation aus Hexan-Ethylacetat verbleiben 6.4 g. Schmelzpunkt 94 °C.  $[\alpha]_D = +45^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

### **Beispiel 3**

#### **Darstellung und Trennung der diastereomeren Allophanate**

5.9 g *(R,S)*-5-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon werden in 90 ml Toluol gelöst. Nach Zugabe von 3.3 ml Triethylamin und 4.8 g *(R)*-1-(1-Naphthyl)-

ethylisocyanat wird die Reaktionslösung 25 Stunden unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Ethylacetat gelöst, feste Bestandteile werden abfiltriert und die Lösung im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird an einer Silicagelsäule (Kromasil, 10 µm) mit einem Ethylacetat-Hexan-Gemisch (3:7) chromatographiert. Es werden 4.55 g N-[(R)-1-(1-Naphthyl)ethyl]-(R)-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon-3-carbonsäureamid eluiert. Schmelzpunkt 112 °C.  $[\alpha]_D = -12^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>). Weiterhin werden 4.4 g N-[(R)-1-(1-Naphthyl)ethyl]-(S)-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon-3-carbonsäureamid als Öl eluiert.  $[\alpha]_D = -39^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

#### (R)-(-)-5-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon

Unter Eiskühlung wird eine Lösung von 7.3 g N-[(R)-1-(1-Naphthyl)ethyl]-(R)-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon-3-carbonsäureamid in 100 ml Tetrahydrofuran mit 1.8 g Kaliummethyllat versetzt und anschließend bei Raumtemperatur 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von 300 ml Ethylacetat wird zweimal mit je 50 ml 2 N Chlorwasserstoffsäure und anschließend mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird mit einer Mischung aus Ethylacetat und Hexan als Eluant an einer Silicagelsäule chromatographiert. Man erhält 3.8 g (R)-(-)-5-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon. Nach dem Umkristallisieren aus Hexan-Ethylacetat verbleiben 3.1 g. Schmelzpunkt 87 °C.  $[\alpha]_D = -51^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

#### (S)-(+)-5-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon

Unter Eiskühlung wird eine Lösung von 10.1 g N-[(R)-1-(1-Naphthyl)ethyl]-(S)-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon-3-carbonsäureamid in 200 ml Tetrahydrofuran mit 3.6 g Kaliummethyllat versetzt und anschließend 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 400 ml Ethylacetat wird zweimal mit je 50 ml 2 N Chlorwasserstoffsäure und anschließend mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt von 11.5 g wird mit einer Mischung aus Ethylacetat und Hexan als Eluant an einer Silicagelsäule chromatographiert. Man erhält 5.5 g (S)-(+)-5-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon. Nach Umkristallisation aus Hexan-Ethylacetat verbleiben 4.1 g. Schmelzpunkt 85 °C.  $[\alpha]_D = +49^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

**Beispiel 4****Trennung der Diastereomeren von (R,S)-5-(3-Benzylxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon**

3 g (R,S)-5-(3-Benzylxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon – analog hergestellt wie (R,S)-5-(3-Cyclopentylxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon – werden an einer Chiraphersäule (25  $\mu\text{m}$ ) in einer Prochrom-Anlage mit einem Hexan-Dioxan-Gemisch chromatographiert. Es werden 1.2 g (S)-(+)-5-(3-Benzylxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon, Schmelzpunkt 116.8 °C,  $[\alpha]_D = +38.9^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>), sowie 1.1 g (R)-(-)-5-(3-Benzylxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon, Schmelzpunkt 116.7 °C,  $[\alpha]_D = +38.4^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>) eluiert.

**(R)-(-)-5-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon**

1.1 g (R)-(-)-5-(3-Benzylxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon werden in 40 ml Ethylacetat gelöst und mit 100 mg Palladium/Kohle 10%ig versetzt. Es wird bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Nach Filtration über Kieselgel und Eindampfen im Vakuum erhält man 750 mg (R)-(-)-5-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon, Schmelzpunkt 141.6 °C.  $[\alpha]_D = -28.2^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

**(R)-(-)-5-(3-Cyclobutyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon**

Eine Lösung von 80 mg (R)-(-)-5-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon werden in 1 ml Dimethylformamid mit 25 mg Natriumhydrid (55 ± 65%ig) versetzt und 15 Minuten bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird 0.04 ml Bromcyclobutan zugetropft und 2 Stunden bei 110 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Ölvacuum am Kugelrohr zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule, mit einem Hexan-Ethylacetat-Gemisch als Eluant gereinigt. Es resultieren 52 mg (R)-(-)-5-(3-Cyclobutyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon, Schmelzpunkt 132.5 °C.  $[\alpha]_D = -38.6^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

**Beispiel 5*****(R)-(-)-5-(3-Isobutenyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon***

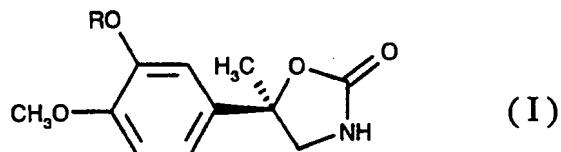
Eine Lösung von 710 mg *(R)-(-)-5-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon* in 30 ml Ethanol wird nacheinander mit 658 mg Kaliumcarbonat und 0.48 ml Methallychlorid versetzt. Nach 15 Stunden Rühren bei 70 °C wird filtriert und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wird durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule mit einem Hexan-Ethyl-acetat-Gemisch als Eluant gereinigt. Es resultieren 620 mg *(R)-(-)-5-(3-Isobutenyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon*, ölig.  $[\alpha]_D = -24.3^\circ$ .

**Beispiel 6*****(R)-(-)-5-(3-Isobutyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon***

360 mg *(R)-(-)-5-(3-Isobutenyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon* werden in 10 ml Ethylacetat gelöst und mit 50 mg Palladium/Kohle (10%ig) versetzt. Es wird bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Nach Filtration über Kieselgur und Eindampfen im Vakuum erhält man einen ölichen Rückstand. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule, mit einem Hexan-Aceton-Gemisch als Eluant, gereinigt. Es resultieren 186 mg *(R)-(-)-5-(3-Isobutyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon*, Schmelzpunkt 93.7 °C  $[\alpha]_D = -24.7^\circ$ .

**Patentansprüche**

1. *(R)*-(-)-Methylphenyloxazolidinon-Derivate der Formel I,



worin

R einen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 5 C-Atomen bedeutet.

2. *(R)*-(-)-5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon

*(R)*-(-)-5-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon

*(R)*-(-)-5-(4-Methoxyphenyl-3-propoxy)-5-methyl-2-oxazolidinon

*(R)*-(-)-5-(3-Cyclobutyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon

*(R)*-(-)-5-(3-Isobutenyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon

*(R)*-(-)-5-(3-Isobutyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon

nach Anspruch 1.

3. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach Anspruch 1 oder 2.

4. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch die Aktivierung des Tumornekrosefaktors vermittelt werden.

5. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung Multipler Sklerose.

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß man deren Racemat mit einem optisch aktiven Hilfsstoff in das Diastereomerengemisch überführt und anschließend den optisch aktiven Hilfsstoff abtrennt.

7. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß man deren Racemat an chiralen Säulen chromatographiert.

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß man *(R)*-(-)-5-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon vererhert und gewünschtenfalls anschließend R in der Bedeutung Alkenyl reduziert.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Int. Application No.  
PCT/DE 96/00259

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 C07D263/24 A61K31/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 13, 27 March 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 151229v, SCHNEIDER ET AL: "Discriminative stimulus properties of the stereoisomers of the phosphodiesterase inhibitor rolipram" page 64; column 2; XP002005537 see abstract</p> <p>&amp; PHARMACOL BIOCEM BEHAV., vol. 50, no. 2, 1995, pages 211-217, ---</p> <p align="right">-/-</p>	1-8
A		

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

'&' document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

14 June 1996

09.07.96

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Gettins, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. and Application No
PCT/DE 96/00259

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 113, no. 17, 22 October 1990 Columbus, Ohio, US; abstract no. 145263z, SCHMIECHEN: "Close correlation between behavioral response and binding in vivo for inhibitors of the rolipram-sensitive phosphodiesterase" page 62; column 2; XP002005538 see abstract	1-8
A	& PSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 102, no. 1, 1990, pages 17-20, ---	
A	US,A,4 186 129 (HUTH) 29 January 1980 cited in the application see claim 1 ---	1-8
A	WO,A,86 02268 (SCHERING AG) 24 April 1986 cited in the application see claim 1 ---	1-8
A	EP,A,0 270 482 (SCHERING AG) 8 June 1988 cited in the application see claim 1 -----	1-8

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No	
PCT/DE 96/00259	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US-A-4186129	29-01-80	DE-A-	2655369	08-06-78
		AT-B-	357529	10-07-80
		AU-B-	519994	07-01-82
		AU-B-	3117577	07-06-79
		BE-A-	861451	02-06-78
		CA-A-	1097657	17-03-81
		CH-A-	635578	15-04-83
		FR-A,B	2372814	30-06-78
		GB-A-	1588639	29-04-81
		JP-C-	1385250	26-06-87
		JP-A-	53082777	21-07-78
		JP-B-	61054792	25-11-86
		LU-A-	78616	20-04-78
		NL-A-	7713153	06-06-78
		SE-B-	441446	07-10-85
		SE-A-	7713635	04-06-78
		SU-A-	888821	07-12-81
-----	-----	-----	-----	-----
WO-A-8602268	24-04-86	DE-A-	3438839	24-04-86
		AU-B-	4765390	03-05-90
		AU-B-	5095885	02-05-86
		EP-A,B	0198919	29-10-86
		JP-A-	7061978	07-03-95
		JP-B-	7042229	10-05-95
		JP-T-	62501289	21-05-87
-----	-----	-----	-----	-----
EP-A-270482	08-06-88	DE-A-	3639225	19-05-88
		AU-B-	593694	15-02-90
		AU-B-	8114387	19-05-88
		CA-A-	1306197	11-08-92
		DE-D-	3787954	02-12-93
		ES-T-	2060606	01-12-94
		JP-A-	63183530	28-07-88
		US-A-	4824838	25-04-89
-----	-----	-----	-----	-----

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internes Aktenzeichen  
PCT/DE 96/00259

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes  
IPK 6 C07D263/24 A61K31/42

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 13, 27. März 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 151229v, SCHNEIDER ET AL: "Discriminative stimulus properties of the stereoisomers of the phosphodiesterase inhibitor rolipram" Seite 64; Spalte 2; XP002005537 siehe Zusammenfassung & PHARMACOL BIOCEN BEHAV., Bd. 50, Nr. 2, 1995, Seiten 211-217, ---	1-8
A	---	-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*' A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*' E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*' L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifach er-scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*' O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*' P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*' T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*' X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*' Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*' A' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14. Juni 1996

09.07.96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
Europäischer Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Gettins, M

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Inte:  males Aktenzeichen  
PCT/DE 96/00259

**C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Ber. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 113, no. 17, 22.Oktober 1990 Columbus, Ohio, US; abstract no. 145263z, SCHMIECHEN: "Close correlation between behavioral response and binding <i>in vivo</i> for inhibitors of the rolipram-sensitive phosphodiesterase" Seite 62; Spalte 2; XP002005538	1-8
A	siehe Zusammenfassung & PSYCHOPHARMACOLOGY, Bd. 102, Nr. 1, 1990, Seiten 17-20,	
A	US,A,4 186 129 (HUTH) 29.Januar 1980 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1	1-8
A	WO,A,86 02268 (SCHERING AG) 24.April 1986 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1	1-8
A	EP,A,0 270 482 (SCHERING AG) 8.Juni 1988 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1	1-8

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. Aktenzeichen	nales Aktenzeichen
PCT/DE 96/00259	

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US-A-4186129	29-01-80	DE-A- AT-B- AU-B- AU-B- BE-A- CA-A- CH-A- FR-A,B GB-A- JP-C- JP-A- JP-B- LU-A- NL-A- SE-B- SE-A- SU-A-	2655369 357529 519994 3117577 861451 1097657 6355578 2372814 1588639 1385250 53082777 61054792 78616 7713153 441446 7713635 888821	08-06-78 10-07-80 07-01-82 07-06-79 02-06-78 17-03-81 15-04-83 30-06-78 29-04-81 26-06-87 21-07-78 25-11-86 20-04-78 06-06-78 07-10-85 04-06-78 07-12-81
-----	-----	DE-A- AU-B- AU-B- EP-A,B JP-A- JP-B- JP-T-	3438839 4765390 5095885 0198919 7061978 7042229 62501289	24-04-86 03-05-90 02-05-86 29-10-86 07-03-95 10-05-95 21-05-87
-----	-----	DE-A- AU-B- AU-B- CA-A- DE-D- ES-T- JP-A- US-A-	3639225 593694 8114387 1306197 3787954 2060606 63183530 4824838	19-05-88 15-02-90 19-05-88 11-08-92 02-12-93 01-12-94 28-07-88 25-04-89
-----	-----			